

Anyagcserebetegségek 2.

METABOLIKUS SZINDRÓMA

- Csökkent glükóztolerancia (2-es típusú diabetes)
- Hypertriglyceridemia, alacsony HDL-koleszterin
- Hyperuricaemia
- Alacsony intenzitású szisztémás gyulladás
- Elhízás
- Magas vérnyomás

(atherosclerosis)

Metabolikus szindrómához gyakran társuló betegségek:

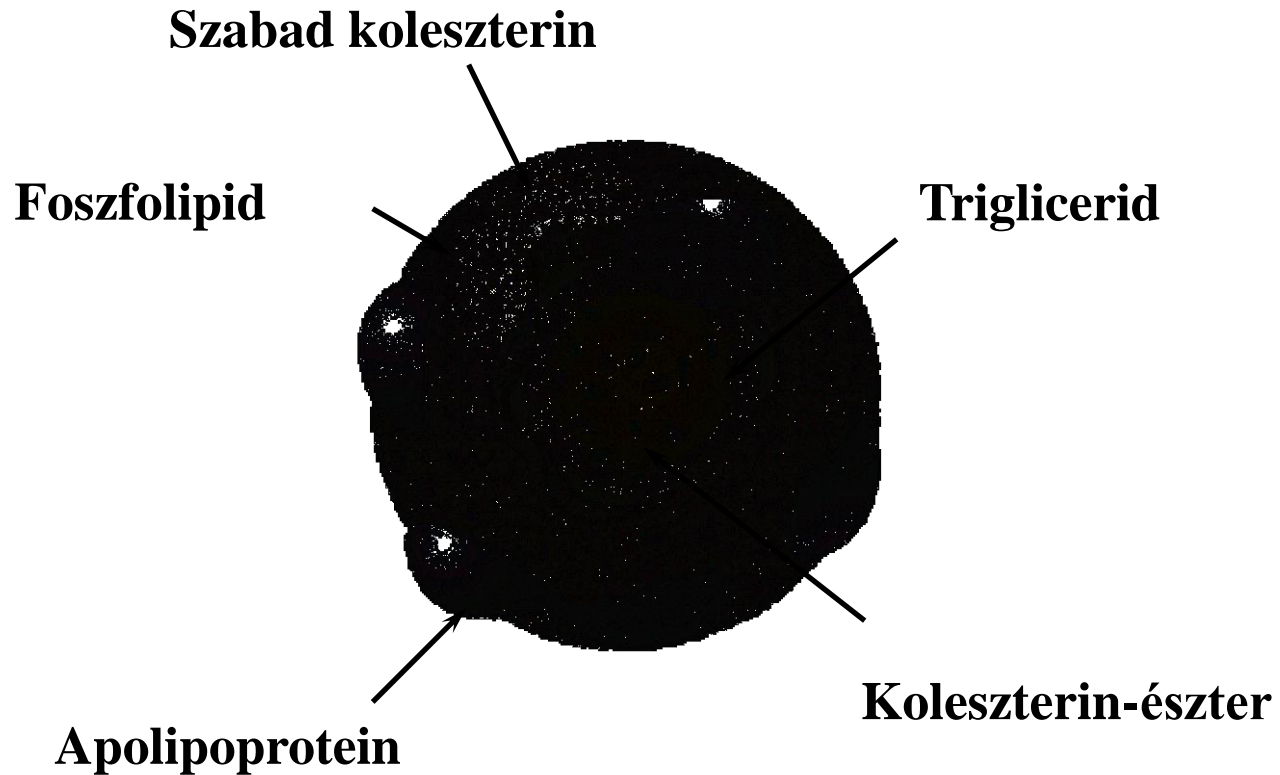
- diabetes
- atherosclerosis és szövődmények
- köszvény
- Hypertonia
- alvási apnoe
- polycystas ovarium szindróma (PCOS)
- nem alkoholos zsírmáj
- rák (emlő, prosztatata, colorectalis, máj)

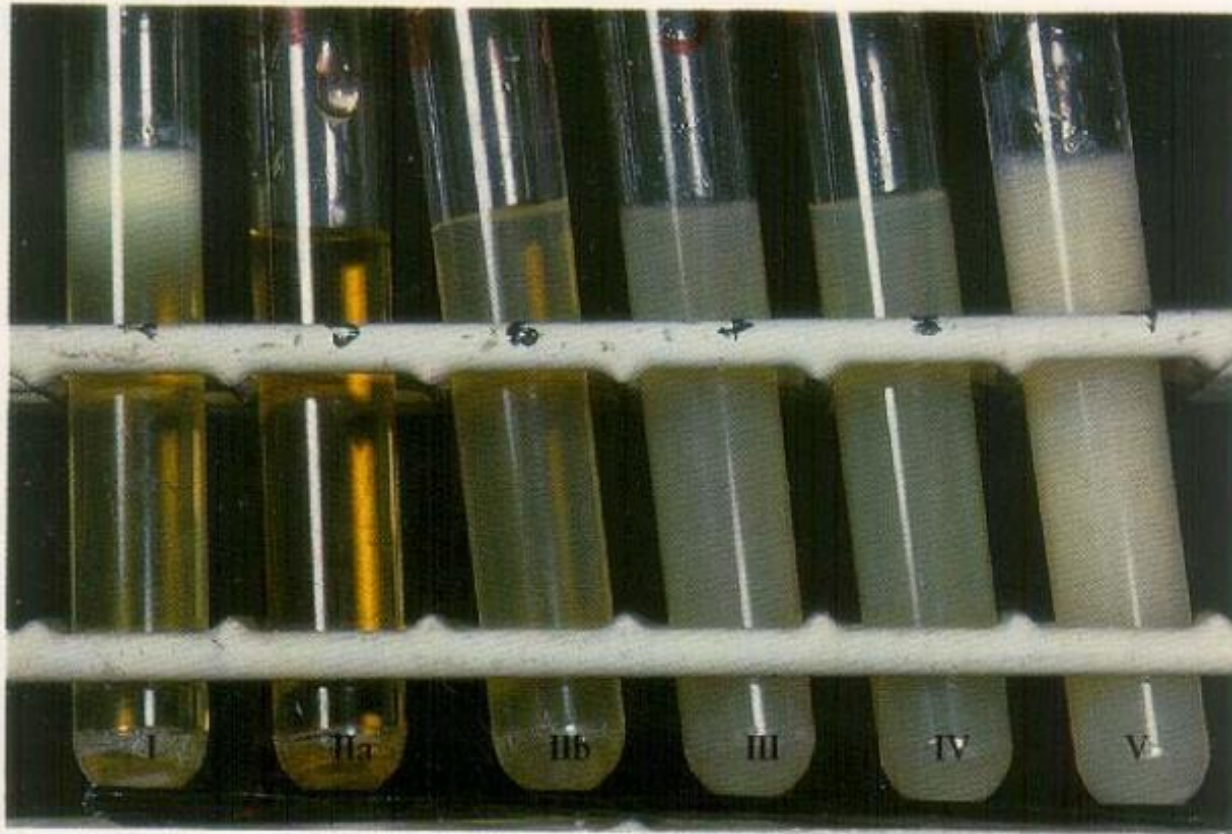
Fentiek diagnosztizálásához: laborvizsgálatok

Atherosclerosis

<https://www.youtube.com/watch?v=cFAsR6KqoFg>

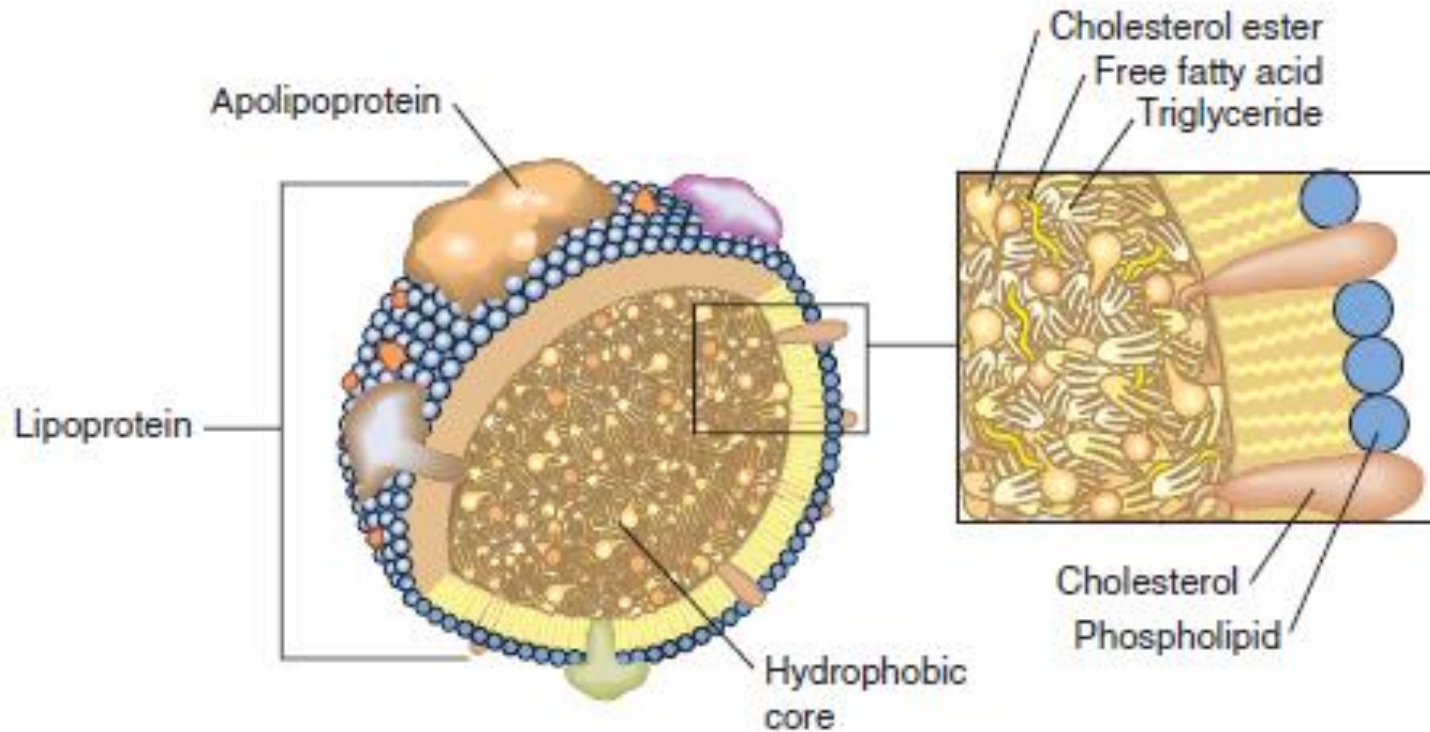
Zsíryanycsere-zavarok





12 Hyperlipoproteinaemic plasmas. The appearance of fresh plasma from patients with various hyperlipoproteinaemias after 16 hours at 4°C.

Vérzsírszállító fehérjék: lipoproteinek = apoprotein + lipid



Friedrichsen-féle felosztás (primer hiperlipidémiák)

Fenotípus	Chol	Tg	Chy	VLDL	IDL	LDL	Genetikai ok
I	+	+++	++			alacsony	LpL hiány, ApoC-II hiány
IIa	++	normális		normális		++	Familiáris hyperchol
IIb	++	++		++	Normális vagy +	++	Familiáris kombinált hyperlipemia
III	++	++	+	+	++	alacsony	Familiáris III típusú hyperlipemia
IV	+	++		++		normális	Familiáris kombinált HPL Familiáris hypertg.
V	+	++	++	++		alacsony	Familiáris hypertg ApoC-II hiány

Secundær hyperlipoproteinaemia:

diabetes mellitus

metabolikus szindróma

Köszvény

Elhízás

hypothyreosis

terhesség

ösztrogén, szteroidszedés

nephrosis szindróma

alkoholizmus

gyógyszermellékhatás

obstruktív májbetegségek

Döntően 4 paraméter:

Paraméter	Normális	Határérték	Kóros
Össz-koleszterinszint (mmol/l)	5,2 alatt	5,2-6,2	6,2 fölött
LDL koleszterin (mmol/l)	3,4 alatt	3,4-4,2	4,2 fölött
HDL koleszterin (mmol/l)	1,6 felett	1 – 1,6	1 alatt
Trigliceridszint (mmol/l)	0,9 alatt	0,9-1,42	1,42 fölött

MINDIG AZ EGYÉB KOCKÁZATI TÉNYEZŐKKEL EGYÜTT KELL ÉRTÉKELNI!!!

Koleszterin

- 25-40% 'szabad' formában
- 60-75% észterifikált telítetlen zsírsavakkal
- Együttesen: 'össz koleszterinszint'
- Kizárólag apolipoproteinekkal együtt kering

- Minta: szérum vagy plazma

Koleszterin mérése

koleszterin észter + szabad koleszterin



Koleszterol eszteráz

szabad koleszterin + szabad zsírsavak



Koleszterol oxidáz

kolesztenon + H₂O₂

H₂O₂: színes terméket képez fenollal és 4-aminoantipirinnel

Fontos

- 3 perces vénás kompresszió emeli a koleszterinszintet 10%-kal
- Állásban emelkedik
- 5%-os napi ingadozás

Metodikát zavarja:

Hemoglobin, bilirubin (extrém magas érték),
aszkorbinsav (extrém magas dózis)

Trigliceridszint mérés

- Lipázzal / eszterázzal történő kezelést követően szabad glicerol mérése
- Számos módszer

Fontos:

- Az érték nő, ha tartósan komprimálják a vénát
- Alvadékos mintán hosszú ideig tárolás.
- Szabad glicerol is van a mintában.
- Magas szabad hemoglobinszint; aszkorbinszint: tévesen alacsonyabb trigliceridszint.

Mikor kell koleszterin / triglicerid szintet mérni?

Az ajánlások alapján minden embernek 40 éves kora előtt önállóan, vagy egyéb okból történő orvosi vizsgálat kapcsán, meg kéne mérni a szérumban a LDL-koleszterin és - ha mód van rá - a szérumban a triglicerid, és HDL-koleszterin szintjét.

Minden olyan egyén szérumban az összkoleszterin, triglycerid és HDL-koleszterin szintjét meg kell határozni aki:

- ismert rizikófaktorral rendelkezik (pl. diabetes, hypertónia)
- anamnézisében kardiovaszkuláris betegség szerepel
- kardiovaszkuláris betegségek halmozódtak családjában (55 évnél fiatalabb férfi, illetve 65 évnél fiatalabb nő: elsőfokú rokon myocardialis infarktusa vagy hirtelen halála)
- xanthelasmája (vagy elsőfokú rokonának xanthelasmája) van, illetve 50 év alatt arcus corneaeja van
- lipaemiás a savója (ekkor a triglyceridet feltétlenül meg kell határozni)
- elhízott

Kardiovaszkuláris kockázati tényezők (fontos)

- Vérzsírszintek (összcholeszterin, HDL, LDL, trigliceridszint)
- Vércukor
- CRP (szisztémás gyulladás)
- Húgysav

valamint: sok egyéb

- Mikroalbuminuria, Lp(a), homocisztein, fibrinogén, Apo-A1, Apo-B, genetikai hajlam

CRP

- Lásd a gyulladásról szóló előadást
- Immunturbidimetriás eljárás
- Hs-CRP: 'high sensitive CRP' – alacsony intenzitású szisztémás gyulladást jelez; a tesztet alacsonyabb CRP-szintek mérésére optimálták

Húgysav

- Nukleotid anyagcsere során keletkezik
- Nagy mennyiségben lerakódik a (lágyszövetekben
- Húgysav-kristályok gyulladást váltanak ki
- Ízületekben ÉS AZ ÉRFALBAN is
- Ez a KÖSZVÉNY
- A hyperuricaemia az esetek jelentős hányadában kezelhető – ehhez azonban gondolni kell rá.
- És meg kell mérni a húgysavszintet

Köszvény

https://www.youtube.com/watch?v=-_QTquMBNNk

Húgysav kimutatása

- Natív vérből
- H₂O₂ képződés alapján; antioxidánsok hatására tévesen alacsony értékek

Mikroalbuminuria

- Glomerulus károsodás kimutatása
- Albumin mikro mennyiségben való azonosítása (albumin-mikrouria)
- Napi 30 – 300 mg ürítés
- Cukorbetegség és magas vérnyomás monitorozására elengedhetetlen
- VIZELETBŐL, speciális immunturbidimetriás teszttel (szemikvantitatív: tesztcsík)

Néhány megjegyzendő gondolat

- Kardiovaszkuláris kockázati tényezők: jelentős részben laboratóriumi eltérések
- Klasszikus négyes: koleszterin, triglicerid, CRP, cukor (plusz: húgysav)
- Diabetesben, hipertóniában vizelet albuminkimutatás
- Monitorozáshoz, kockázatfelméréshez

És még néhány szó a 'valódi
anyagcserebetegségekről'

Az emberi szervezet

Kb. 6×10^{14} sejtet tartalmaz.

(100 000-szerese a Föld jelenlegi lakosságának).

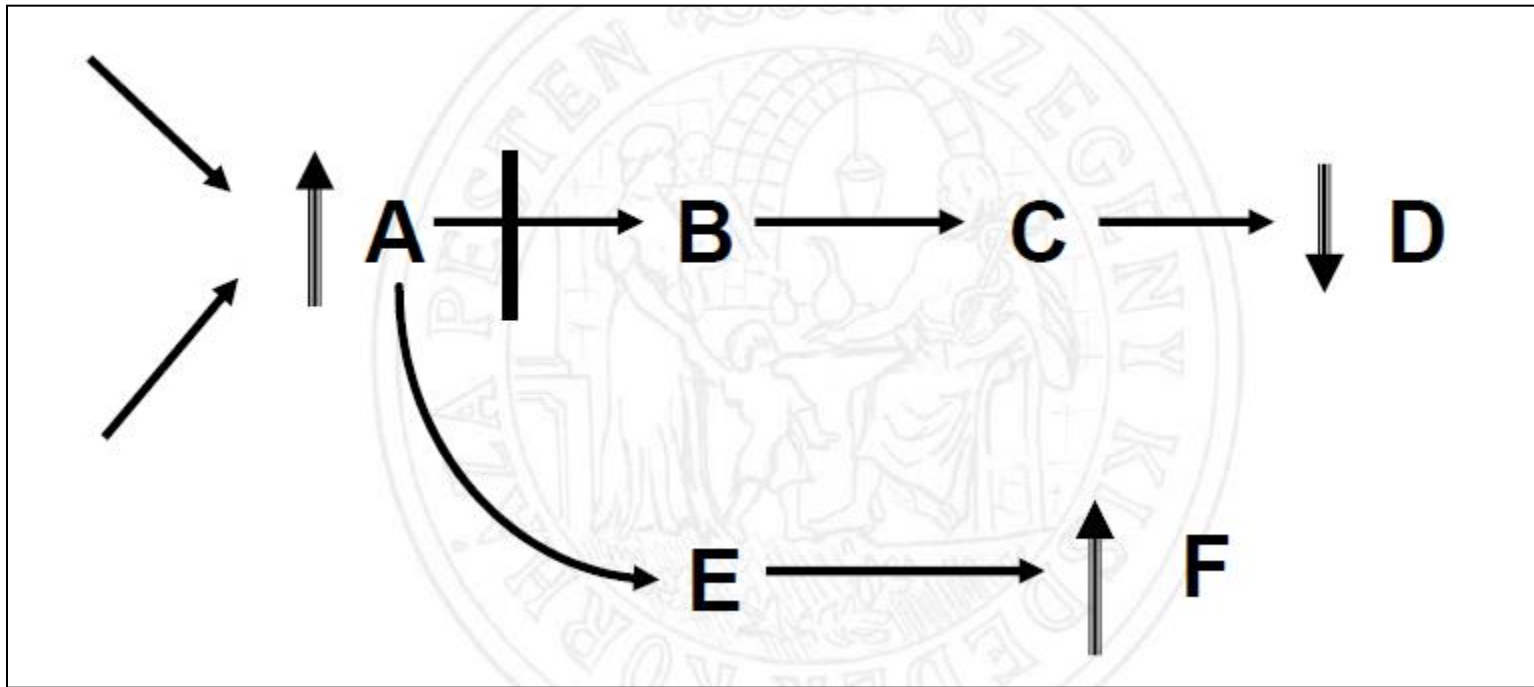
Egy sejt 4×10^{11} molekulát tartalmaz.

Több tízezernyi fehérjét és metabolitot.

Metabolitok a szervezetben

- Több ezernyi eltérő struktúrájú, különböző osztályba tartozó
- Koncentráció: 10^9 tartományban mozog
- Méret: 10^6 tartományban mozog
- Eloszlás szövetenként változó
- Vér és vizelet csak áttétesen jelzi a szöveti viszonyokat
- Különböző technikai igények.

Metabolikus betegségek: a pathomechanizmus



Kettős probléma:

- (1) a blokk előtti metabolitok felszaporodnak (és toxikussá válnak)
- (2) a végtermék szintje csökken

Veleszületett anyagcsere-betegségek

- Általában öröklött autoszomális recesszív
- Fiatal korban
- Esetek egy részében diétával kezelhető
- Vérmintából diagnosztizálható (kóros metabolitszintek!!!)
- szűrőprogramok

A kiterjesztett újszülöttkori szűrővizsgálattal felismerhető kórképek

Aminósav anyagcsere

Fenilketonuria

Jávorfaszörp betegség

Tirozinémia I, II típus

Citrullinémia I (ar)

Arginoszükcinátáz hiány

Homocisztinuria

Zsírsav oxidáció

Rövid-láncú acil-CoA oxidáz

Közép-láncú acil-CoA oxidáz

Hosszú-láncú hidroxiláz

Nagyon hosszú-láncú acil-CoA oxidáz

(VLCAD)

Multiplex acil-CoA oxidáz

Karnitin-palmitoiltransferáz

Karnitin transzport

Diagnosztikus zavarai:

ny (HMG)
(MCC)

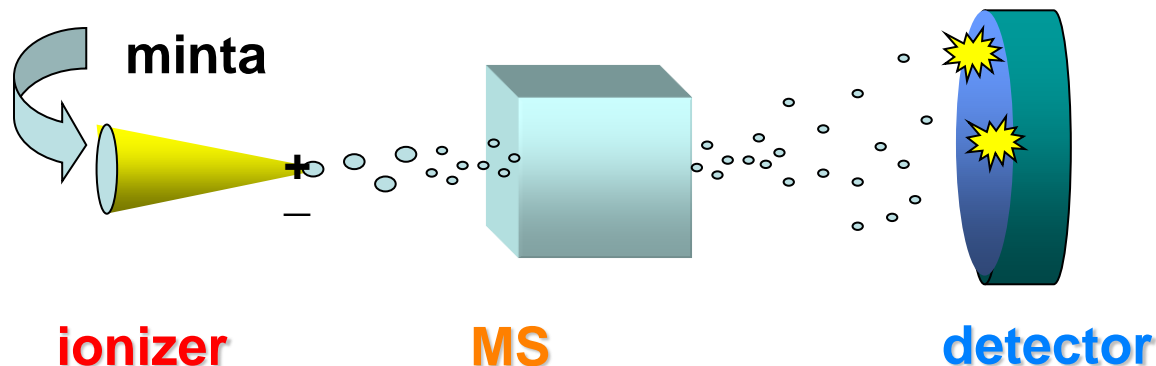
varok:

Diéta, szubsztitúció révén sok esetben

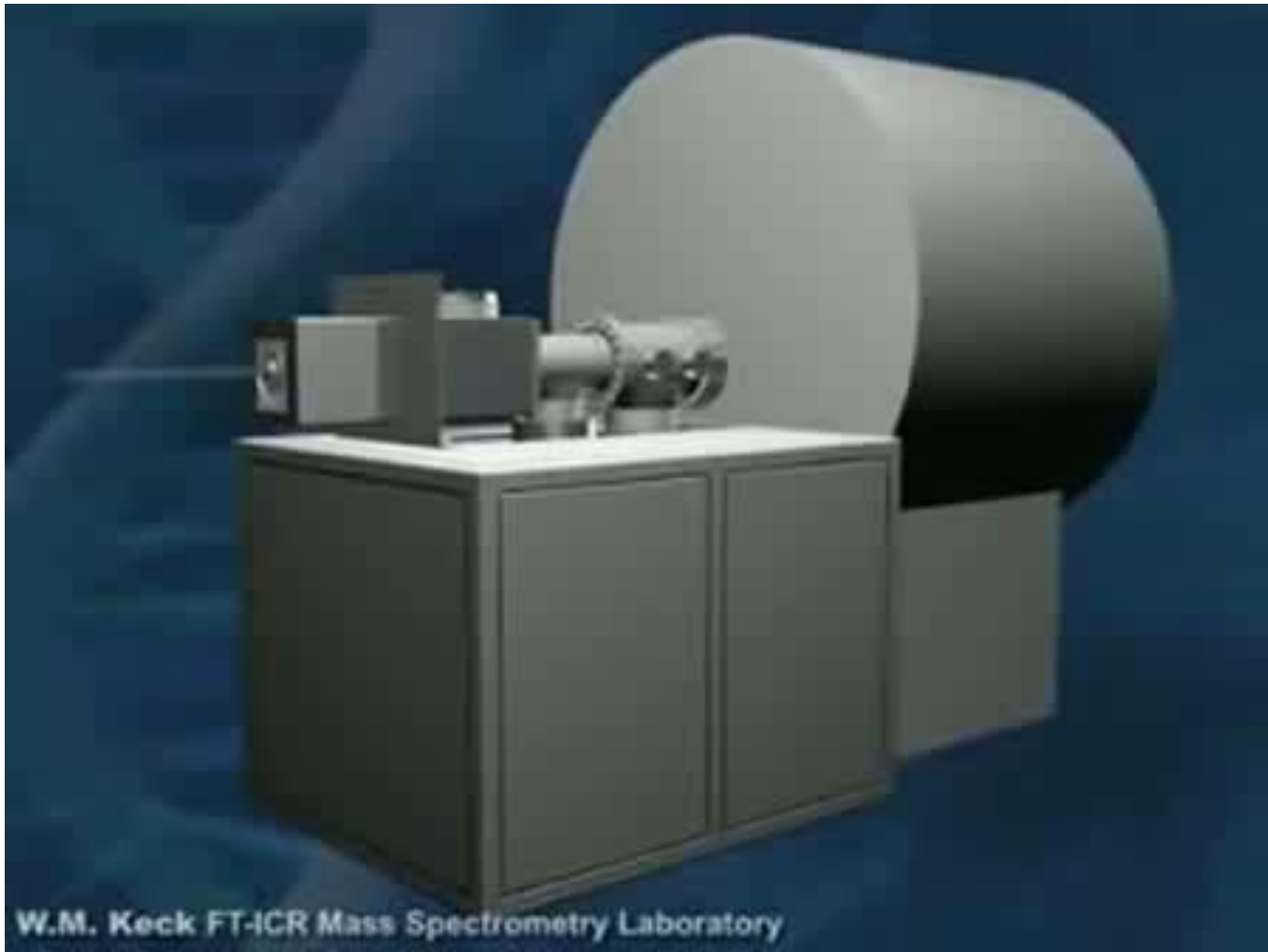
IS.

Csecsemőkori szűrővizsgálatok: laboratóriumi módszerek

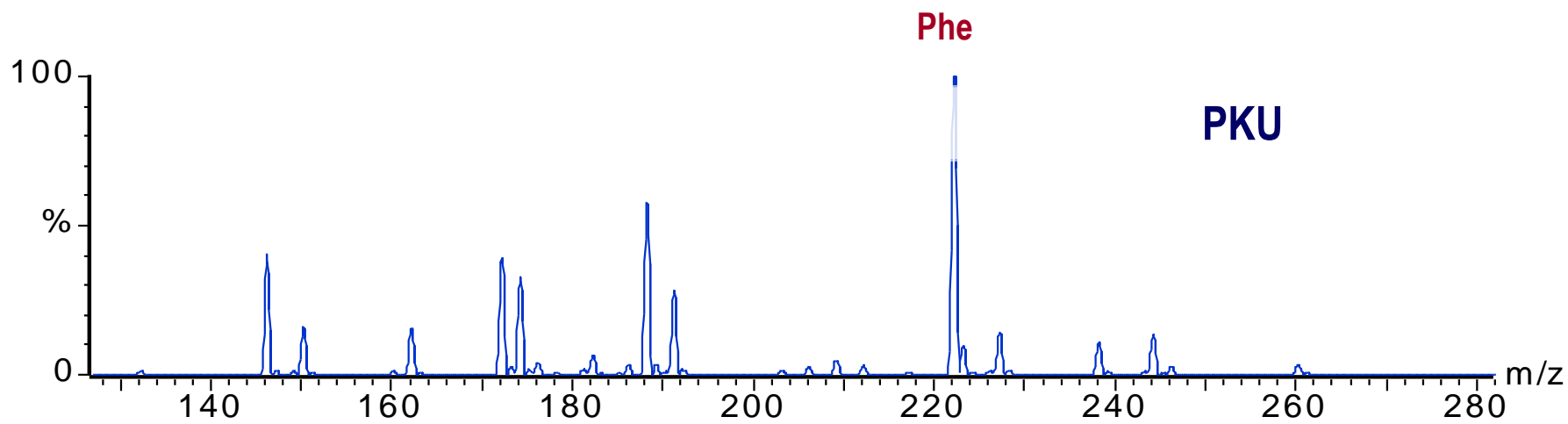
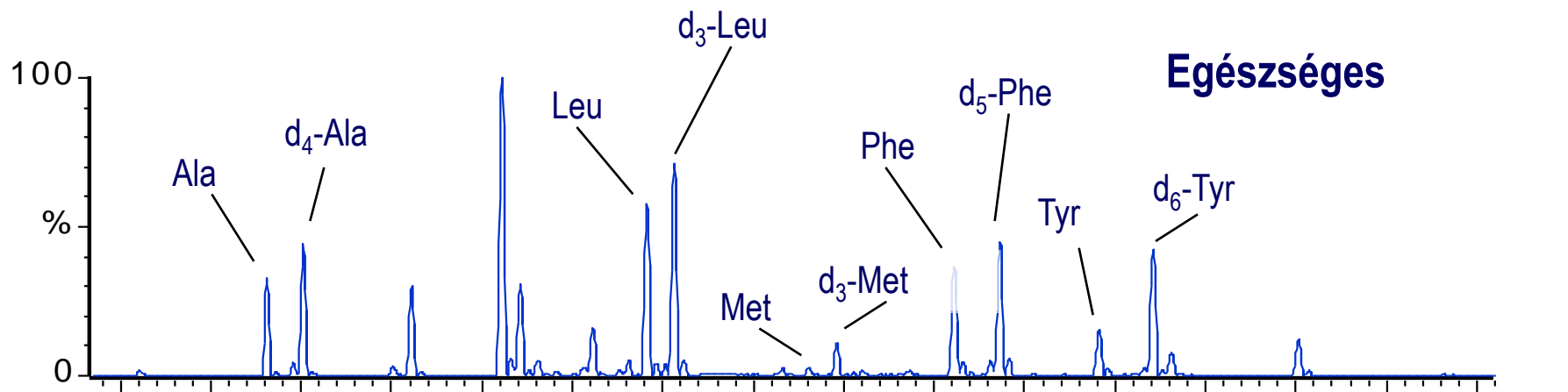
- Történelmi múlt: Guthrie-teszt (aminosav-hiányos táptalajok alkalmazása)
- **ELISA** (3 kórkép) --- kiemelendő: TSH-szint hipotireózisban
- **Jelenleg: tömegspektrometria** (23 kórkép)

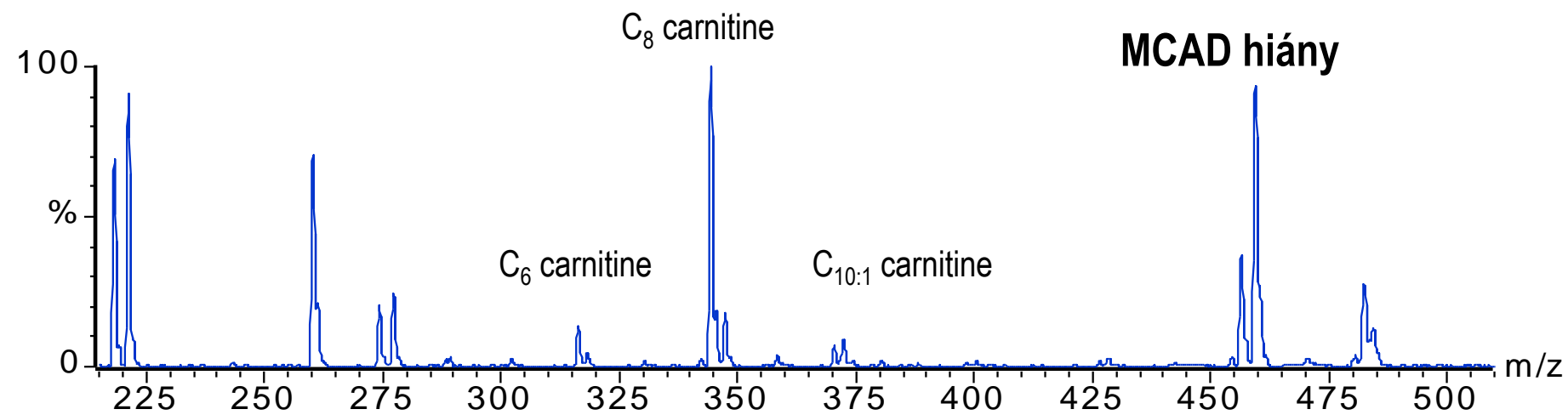
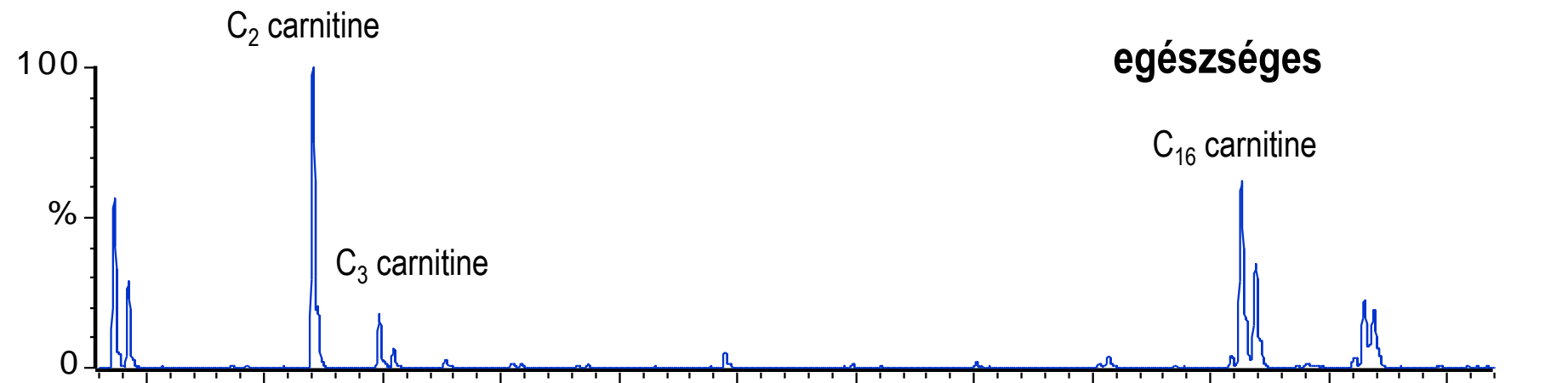


KÉSŐBBI ÉLETKORBAN IS LEHET KÉRNI VIZSGÁLATOT



W.M. Keck FT-ICR Mass Spectrometry Laboratory





Veleszületett anyagcserebetegségek esetén megjegyzendő

- Ritkák, de nagyon sokfélék
- Enzimhiány az esetek döntő részében
- Felszaporodó anyagok okozta toxicitás / hiányállapot
- Újszülöttkori szűrés (tömegspektrométer, ill. hipotireózis esetén ELISA)

Szövetsérülések diagnosztikája

A laboratórium VÉRT vizsgál

- A szövetekben zajló folyamatokat csak közvetve jelzi
- Károsodás esetén az értékek változása függ:
 - Szövetsérülés mértékétől / típusától
 - Szövetsérülés időpontjától
 - vérellátástól

Néhány gondolat

- Nagyobb szerv, nagyobb mértékű károsodásra lehetőség, nagyobb mértékű eltérés
- Radiológiaiailag jól értékelhető folyamatok esetén kétséges a labor hozzáadott értéke
- Az egyszerűen (klinikai kémiai reakcióval) mérhető specifikus analitok száma igencsak korlátozott
- Jelentős átfedés az egyes szervek között (izoenzimek)
- Ahol nincs közvetlen kapcsolat a vérrel, ott kevésbé segít a vérvizsgálat

Néhány gondolat 2

Fentiek figyelembe vételével az alábbi szervek, szövetek sérülését érdemes/lehet laboratóriumi vizsgálattal értékelni:

- Vérsejtek
- Máj
- Izom
- Szívizom
- Vese
- Hasnyálmirigy
- Endokrin mirigyek

Ahol a labor nem / kevésbé játszik:

- Központi idegrendszer
- Tüdő
- Gasztrointesztinális rendszer

Néhány gondolat 3.

Károsodás során analitok felszabadulása:

- Vér
- Máj
- Izom
- Szívizom
- Hasnyálmirigy

Funkciócsökkenés

- Vér
- Máj
- Vese
- Endokrin mirigy

Károsodott sejtekből általánosan felszabaduló analitok

- Kálium
- LDH (vvt, izom)
- GOT / ASAT (vvt, máj)
- Alkalmanként nehéz elkülöníteni az in vitro hemolízistől
- Kiegészítő vizsgálat: haptoglobin

Szövetekre specifikus(abb) markerek

MÁJ:

- GPT vagy ALAT (Serum glutamic pyruvic transaminase vagy ALanine AminoTransferase) --- májsejt-károsodás
- GOT vagy ASAT (Serum glutamic oxaloacetic transaminase vagy aspartate aminotransferase) --- májsejt-károsodás
- ALP (alkalikus foszfatáz) --- epeúti obstrukció (cave: csont, bél, placenta)
- gammaGT (gamma glutamate transferase) --- epeúti obstrukció
- Bilirubin (konjugált forma)
- Fentieken túl: fehérjeszintek, alvadási faktorok

Szövetekre specifikus(abb) markerek

Izom:

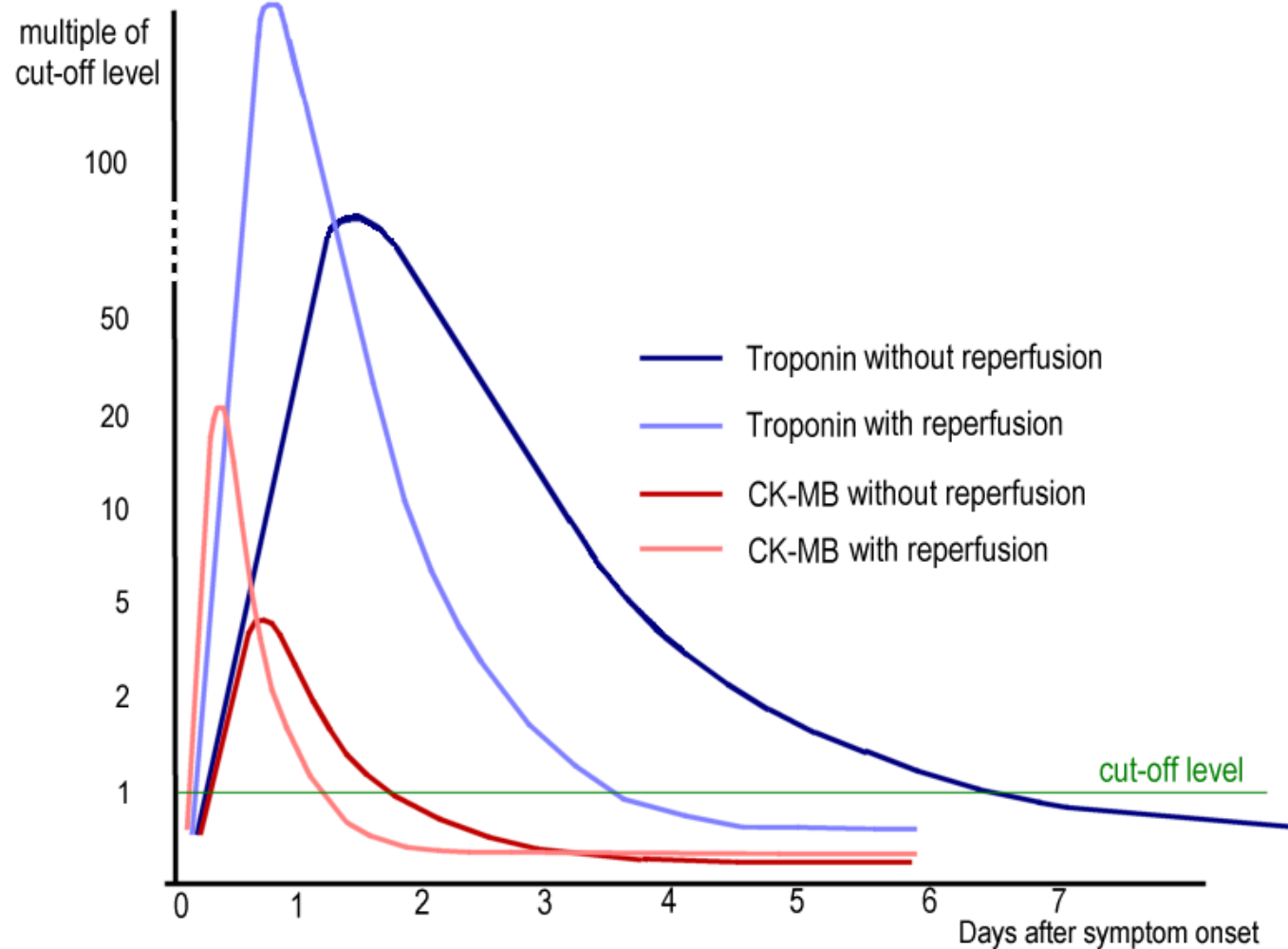
- Kreatin-kináz (CK: izoenzimek: agyban, szívben, vázizomban)
- Myoglobin (nem mérik, max. a vizeletben okoz hemoglobin-pozitivitást)

Szövetekre specifikus(abb) markerek

Szívizom:

- Troponin (cTnI és cTnT)
- Kreatin-kináz (CKMB izoenzim)
- GOT, LDH
- Myoglobin (nem mérik, max. a vizeletben okoz hemoglobin-pozitivitást)
- BNP és NT-pro-BNP

Infarktus-markerek időbeli változása



Szövetekre specifikus(abb) markerek

Hasnyálmirigy:

- Amiláz (nyálmirigyek károsodása esetén is nő)
- Lipáz

Szövetekre specifikus(abb) markerek: funkciócsökkenés

Vese:

- Kiválasztás csökkenése
- Endokrin hormontermelés csökkenése

Endokrin mirigyek:

- termelt hormonok mennyiségének a megváltozása

Csontvelő:

- Vérkép megváltozása

Néhány megjegyzendő gondolat

Szövetsérülések laboratóriumi kimutatására lehetőségek

- Károsodás során felszabaduló anyagok kimutatása
- Döntően aspecifikusak
- Csökkent funkció
 - Termelt anyagok mennyiségének a csökkenése
 - Átalakítás / kiválasztás megváltozása